

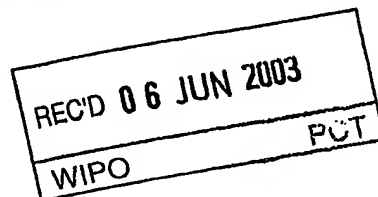
FOTIER 007 000 000

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



#3
Rec'd PCT/PTO 22 APR 2005



PCT/EPO3/3699

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 16 513.0
Anmeldetag: 10. April 2002
Anmelder/Inhaber: Dr. Jörg Rademann,
Tübingen/DE
Bezeichnung: Polymerverbindung aufgebaut aus linearen
Polymerketten
IPC: C 08 G, C 07 B, B 01 J

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 08. Mai 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dzierzon

Anmelder: Dr. Jörg Rademann
Herrenberger Straße 33

72070 Tübingen

Unser Zeichen: P 41 649 DE

10. April 2002 TM/Sn/nw/Rd

Beschreibung

Polymerverbindung aufgebaut aus linearen Polymerketten

Die Erfindung betrifft eine neue Polymerverbindung aufgebaut aus linearen Polymerketten. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der genannten Polymerverbindung sowie ein Verfahren zur Festphasensynthese.

Die Verwendung unlöslicher Polymerträger für chemische Transformationen gehört zu den wichtigsten und weitreichendsten Innovationen in der organischen Chemie der letzten Jahrzehnte [1]. Die Methode hatte großen Einfluß, da sie nicht nur die Synthese von Peptiden, Oligonukleotiden, Heterozyklen und anderen Molekülklassen revolutionierte, sondern darüber hinaus die Entwicklung kombinatorischer Methoden für die Chemie und Biochemie anregte [2]. In den letzten Jahren fanden Polymerträger auch breite Anwendung in der Festphasen-unterstützten Synthese in Lösung [3].

Bislang wird der überwiegende Teil der Festphasen-unterstützten Chemie auf quervernetzten quellbaren Polymergelen durchgeführt. Meistens werden Polystyrolgele verwendet [4]. Wird eine höhere Polarität des Harzes verlangt, wird mit Polyethylenglycol (PEG) gepropftes Polystyrol

vorgezogen [5]. Durch die Quervernetzung von PEG-Ketten werden biokompatible Träger erhalten, die von kleinen und mittelgroßen biologischen Makromolekülen durchdrungen werden können [6].

Wesentlicher Nachteil der gegenwärtigen Methoden ist die geringe Atomökonomie [7] von Festphasen-unterstützter Chemie mit konventionellen Harzen [8] im Vergleich zur Synthese in Lösung, die Polymer-unterstützte Methoden von vielen ressourcen- und kostenintensiven Anwendungen wie z. B. Upscaling-Projekten ausschließt. Unter geringer Atomökonomie wird in diesem Zusammenhang eine geringe Produktmenge pro eingesetzter Harzmenge verstanden. Die Atomökonomie von polymerunterstützten Reaktionen kann erheblich gesteigert werden, wenn die Beladung des Polymerträgers mit reaktiven funktionalisierbaren Gruppen erhöht wird. Beispielsweise Polystyrolharze sind außerdem in Bezug auf die Lösungsmittelauswahl, die thermische und chemische Stabilität sowie durch die starke Adsorption von Reagenzien beschränkt [9].

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Polymerverbindung zu schaffen, die, insbesondere im Hinblick auf die Atomökonomie, verbesserte Eigenschaften gegenüber Polymerverbindungen aus dem Stand der Technik aufweist.

Diese Aufgabe wird durch eine Polymerverbindung, aufgebaut aus linearen Polymerketten mit der allgemeinen Formel $\{R-X\}_n$, worin R eine Kohlenwasserstoffgruppe bedeutet und X eine mindestens ein Heteroatom aufweisende Gruppe bedeutet, wobei die linearen Polymerketten über Verknüpfungsgruppen miteinander vernetzt sind, gelöst. Bevorzugte Ausführungsformen finden sich in den abhängigen Ansprüchen 2 bis 16. Weiter umfaßt die Erfindung die Gegenstände der Verwendungsansprüche 17 bis 24 und des Verfahrensanspruchs 25. Der Wortlaut sämtlicher

Ansprüche wird hiermit durch Bezugnahme zum Inhalt dieser Beschreibung gemacht.

Die maximal erreichbare Beladung einer Polymerverbindung ist durch das Molekulargewicht des funktionalisierbaren Monomers limitiert. Daher bietet z. B. Polyethylenimin [10] eine maximale Beladung von 23 mmol/g. Diese Beladung ist deutlich höher als die von bislang beschriebenen Verbindungen für die Festphasensynthese. Verzweigte Polymere wie z. B. verzweigtes PEI ist aus zwei Gründen für die Festphasensynthese nicht geeignet:

Zum einen ist statistisch ca. jeder 3. bis 3,5. Stickstoff ein tertiärer Verzweigungspunkt und somit keiner Derivatisierung zugänglich. Zum anderen wird durch die hohe Verzweigung die Zugänglichkeit aller reaktiver Gruppen im PEI reduziert. Aus dem Stand der Technik sind allerdings ausschließlich verzweigte PEIs beschrieben (E. J. Shepherd, J. A. Kitchen, J. Chem. Soc. 1957, 86-92; S. Nonogaki, S. Makishima, Y. Yoneda, J. Phys. Chem. 1958, 62, 601-603; B. L. Rivas et. al, Polym. Bull. 1984, 12, 393-397; B. L. Rivas et. al, Polym. Bull. 1986, 16, 299-303; B. L. Rivas et. al, Polym. Bull. 1992, 28, 601-606). Die beschriebenen PEI-Harze wurden ausschließlich als Ionenaustauscher verwendet, speziell zum Entfernen von Schwermetallionen. Eine Anwendung für die Polymer-unterstützte Synthese wird hier nicht beschrieben.

Durch die Tatsache, daß die erfindungsgemäße Polymerverbindung aus linearen Polymerketten aufgebaut ist, die über Verknüpfungsgruppen miteinander vernetzt sind, ist es möglich, den Grad der Quervernetzung zu kontrollieren und damit für die Synthese geeignete Harze herzustellen. Zudem wird dadurch eine hohe „Beladung“ mit reaktiven Stellen, die vor allem auch chemisch derivatisierbar sind, in der Polymerverbindung erreicht, was zu einer drastischen Erhöhung der oben genannten Atomökonomie führt.

Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße Polymerverbindung ein, im wesentlichen unlösliches, Harz. Diese Unlöslichkeit ist eine Voraussetzung für den Einsatz der erfindungsgemäßen Polymerverbindung in der Festphasensynthese und der Polymer-unterstützten Synthese in Lösung. Besonders bevorzugt ist das Harz ein quellbares Harz. Durch diese Quellbarkeit wird das Eindringen von gelösten Molekülen in das Harz ermöglicht, wobei dann im Inneren des Harzes Reaktionen stattfinden können.

Bei einer besonders bevorzugten Variante der erfindungsgemäßen Polymerverbindung vernetzen die Verknüpfungsgruppen die linearen Polymerketten über deren Heteroatome.

Mit Vorteil ist nur ein Teil, vorzugsweise weniger als 15 %, insbesondere ca. 12 %, der Heteroatome mit Verknüpfungsgruppen verbunden, und der Großteil ist weiteren Derivatisierungen zugänglich. Dies bewirkt insbesondere die oben genannte starke Erhöhung der Atomökonomie. Vorzugsweise bedeutet R in der erfindungsgemäßen Polymerverbindung eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine C1-C6-Alkylgruppe, insbesondere eine lineare (unverzweigte) Alkylgruppe. Besonders bevorzugt bedeutet R eine Ethylengruppe (CH₂-CH₂-Gruppe).

X der erfindungsgemäßen Polymerverbindung kann ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus: N⁺-R¹R², O, S, CH-R²-NH₂, CH-SH, CH-R²-SH. Vorzugsweise ist X der erfindungsgemäßen Polymerverbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NH, N-R¹, CH-NH₂, CH-OH, CH-R²-OH, worin R¹ und R² ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und Benzyl.

Vorzugsweise bedeutet R² eine C1-C6-Alkylgruppe, insbesondere eine Methylengruppe. Besonders bevorzugt ist X NH.

Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Polymerverbindung sind die Polymerketten Polyethylenimin-Ketten.

Mit Vorteil gehen die Verknüpfungsgruppen aus mindestens einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyaldehyden, aktiven Polycarbonsäuren, Isocyanaten, Isothiocyanaten, Dihalogeniden, Epoxiden, Ketenen und Epichlorhydrin, hervor. Besonders bevorzugt gehen die Verknüpfungsgruppen aus mindestens einem Polyaldehyd, vorzugsweise aus einem aromatischen Polyaldehyd, hervor. Polyaldehyde erzeugen die Harzstruktur über eine thermodynamisch kontrollierte Gleichgewichtsreaktion. Sie erlauben die Darstellung der Harze über zuverlässige Syntheseprotokolle von günstigen und leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien. Ganz besonders bevorzugt gehen die Verknüpfungsgruppen aus einem Dialdehyd, vorzugsweise aus einem aromatischen Dialdehyd, insbesondere aus Terephthalsäuredialdehyd hervor.

Es ist auch eine Variante denkbar, bei der die Verknüpfungsgruppe aus einem Trialdehyd hervorgeht. In diesem Fall wären die Vernetzungspunkte C-Atome.

Eine besonders bevorzugte Variante der erfindungsgemäßen Polymerverbindung ist aus linearem, mit Terephthalsäuredialdehyd vernetztem Polyethylenimin aufgebaut. Das Kondensationsprodukt von linearem Polyethylenimin mit Terephthaldialdehyd liegt vorzugsweise in reduzierter Form vor (vergl. Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen). Diese besonders bevorzugte Variante ist vorzugsweise im wesentlichen frei von primären Aminogruppen.

Mit Vorteil weist die erfindungsgemäße Polymerverbindung eine Beladung mit reaktiven Gruppen, insbesondere Aminofunktionalitäten, von ca. 10 bis ca. 25 mmol/g, vorzugsweise ca. 15 mmol/g auf.

Mit Vorteil liegt die erfindungsgemäße Polymerverbindung in Form von Harz-Mikropellets vor. Vorzugsweise weisen diese Harz-Mikropellets eine bestimmte, annähernd gleiche Größe auf. Die entsprechenden Größen sind dem Fachmann bekannt.

Mit der erfindungsgemäßen Polymerverbindung sind verschiedenste Festphasensynthesen möglich. So eignet sich die erfindungsgemäße Polymerverbindung beispielsweise zur Synthese von Peptiden und Proteinen. Die erfindungsgemäße Verbindung läßt sich auch zur Synthese von Heterozyklen verwenden. Neben der Festphasensynthese eignet sich die erfindungsgemäße Polymerverbindung auch für die polymerunterstützte Synthese in Lösung. Im Rahmen dieser Synthese lassen sich beispielsweise polymere Reagenzien wie polymere Oxidationsmittel herstellen. Auch Ionenaustauscher können mit der erfindungsgemäßen Verbindung hergestellt werden.

Auch eignet sich die erfindungsgemäße Verbindung zur Immobilisierung von Enzymen. Im Stand der Technik sind reaktive Träger auf der Basis von Polyethylenimin zur Immobilisierung von Enzymen beschrieben (Georg Manneke, Sabine Heydolph, Makromol. chem. 182, 2641 bis 2657). Auch diese beschriebenen, reaktiven Träger sind aus verzweigt-kettigen Polyethylenimininen aufgebaut.

Sehr geeignet ist die erfindungsgemäße Polymerverbindung auch als Träger von pharmakologischen Wirkstoffen.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Festphasensynthese ist dadurch gekennzeichnet, daß eine erfindungsgemäße Polymerverbindung mit einem geeigneten Linker versehen wird und anschließend an diesem Linker die zu synthetisierende Verbindung schrittweise aufgebaut wird.

Weitere Einzelheiten und Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung der Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindung und von bevorzugten Ausführungsformen in Verbindung mit den Unteransprüchen. Hierbei können die jeweiligen Merkmale für sich allein oder zu mehreren in Kombination miteinander verwirklicht sein.

In den Zeichnungen zeigen:

- Abb. 1: Darstellung des erfindungsgemäßen Harzes **3** ausgehend von linearem Polyethylenimin **1** und Terephthaldialdehyd **2**.
- Abb. 2: Synthetische Zugänglichkeit der Verbindung **3** untersucht durch verschiedene chemische Derivatisierungen.
- Abb. 3: Synthese von Pyrazolcarbonsäuren und Peptiden auf linker-funktionalisiertem Harz **12**.

Experimentelles und Beispiele

I. Synthese und Charakterisierung der erfindungsgemäßen Verbindungen 3 und 4:

Die Edukte der erfindungsgemäßen Verbindung **3** sind lineares Polyethylenimin **1** und Terephthaldialdehyd **2** (Abb. 1).

Die Elementaranalyse der Verbindung **1** ergab folgende Werte:

Elementaranalyse: C 53.1, H 11.9, N 34.5. $C/N = 1.54$. Der Polymerisationsgrad (n) wurde aus dem C/N Verhältnis berechnet ($n=0.583/(N/C-0.583)$) und betrug 8.74 entsprechend einem durchschnittlichen Molekulargewicht von $M_n = 393.5 \text{ g mol}^{-1}$ ($M_n=43.07n+17.03$). M_n wurde vom Hersteller mit 423 g mol^{-1} angegeben.

Darstellung von Harz 3:

Lineares Polyethylenimin **1** (4.17 g, Aldrich, $M_n = 393.5 \text{ g mol}^{-1}$, $n = 8.74$, 10.6 mmol, 103.2 mmol Amin) wurde in THF (5 mL) in einem 50 mL Rundkolben ausgerüstet mit einem Magnetrührer gelöst. Terephthaldialdehyd **2** (2.38 g, 17.7 mmol) wurde schnell in THF (17.5 mL Lösung) hinzugegeben. Nach 30 s hatte der Kolben sich auf 40 °C erwärmt, nach weiteren 4 min hatte sich die Viskosität soweit erhöht, dass die freie Drehung des Rührfisches beendet war, nach 6 min stand der Rührer still. Das anfangs transparente Polymergel trübte sich nach 10 min langsam. 3 h nach Start der Reaktion wurde das Polymer im Porzellanmörser zerkleinert und in einem Becherglas ohne Rühren mit NaBH_4 (1 g in 100 mL trockenem MeOH) 1 h lang behandelt. Anschließend wurde Wasser (100 mL) hinzugegeben, das Polymer wurde gefiltert, mit 1 M HCl und THF gewaschen. Das Polymer wurde unter Zugabe von MeOH durch ein Metallsieb (400 μm Poren) extrudiert, und die erhaltenen Mikropellets definierter Größe (4,8 g) wurden auf einem Porzellanfilter (P3, ca. 40 μm max. Porengröße) (THF, DCM) erneut gewaschen. Das Hydrochloridharz **3** [11] wurde durch Quellen mit 2 M NaOH in das freie Aminharz **4** umgesetzt, gefolgt durch Waschen mit Wasser, 20 % Triethylamine in DMF, THF, und DCM.

Spektroskopische Harzanalyse wurde mit FT ATR-IR, ^{13}C -Suspension-NMR und mit ^1H -Magic Angle Spinning (MAS) Suspension NMR-Spektrometrie durchgeführt. Das Fehlen von Aldehyd-, Alkohol-, und primären Aminofunktionen im Polymernetz **3** belegt die vollständige Quervernetzung und Reduktion der Imine. Das Verhältnis von PEI zum quervernetzenden Aromaten (1,55) wurde aus dem integrierten ^1H -Spektrum abgeleitet und war gegenüber dem Ausgangsgemisch nur geringfügig reduziert. Das Verhältnis von sekundären zu tertiären Aminen in **3** wurde aus dem PEI / Quervernetzer-Verhältnis berechnet und lag bei 8 : 1.

3: ^1H -NMR (250 MHz, D_2O , HR-MAS mit 4500 Hz Rotation): δ = 2.7-3.5 ppm (m, PEI- CH_2 , rel. Integration 100), 4.31 (bs, N- CH_2 -aryl, 14.6), 7.4-7.6 (bs, aryl-H, 17.7). FT-ATR-IR: δ = 1443, 1590, 2768, 2950, 3371 cm^{-1} . Elementaranalyse: C 41.9, H 8.0, N 14.5 (10.4 mmol g^{-1}), Cl 23.3.

4: ^{13}C -NMR (62.9 MHz, D_2O , DEPT-135): δ = 49.7 (CH_2), 54.5 (CH_2), 131.4 (CH). FT-ATR-IR: δ = 1110, 1164, 1331, 1392, 1554, 2826, 2941, 3291 cm^{-1} . Elementaranalyse: C 61.8, H 10.5, N 21.3 (15.2 mmol g^{-1}).

II. Derivatisierungen der erfindungsgemäßen Verbindung 3:

Die synthetische Zugänglichkeit der sekundären Amine in der erfindungsgemäßen Verbindung **3** – eine wesentliche Voraussetzung für erfolgreiche polymerunterstützte Chemie – wurde anhand von Acylierungs- (**5** und **11**), Nitrosylierungs- (**6**) und Alkylierungsreaktionen (**7-9**) untersucht (Abbildung 2). Effiziente Reaktionen wurden durch die vollständige Entfernung der NH-Bande im IR-Spektrum, die konsistente Massenzunahme der Harze bzw. durch Elementaranalyse angezeigt.

Die gewonnenen ULTRA-Harze (unter ULTRA-Harzen versteht man in diesem Zusammenhang die, mit reaktiven Gruppen hochbeladenen erfindungsgemäßen Harze) wurden zur Herstellung von Polymerreagenzien wie auch für die Festphasensynthese verwendet. Harz **4** kann direkt als polymere Base mit einer Beladung von 15,2 mmol/g eingesetzt werden. Im Anschluß an die reduktive Aminierung mit Formaldehyd wurde Harz **7** erhalten, das 13,2 mmol/g reaktive Aminogruppen enthält. Harz **8**, welches insbesondere für den Ionenaustausch geeignet ist, wurde durch die Alkylierung von **7** mit Methyljodid hergestellt, wobei die maximale Beladung des Harzes mit Chlorid bei 8 mmol/g entsprechend einem Chlorgehalt von 28 % beträgt. Der Acylierungskatalysator **9** konnte aus **3** durch mikrowellenunterstützte Synthese bei 220°C aufgebaut werden.

Ein ULTRA-Harz für die Festphasensynthese (11) wurde durch die Anknüpfung von 4-(4'-Acetoxymethyl-3'-methoxy-phenoxy)butyrat (10) an das Harz 3 erhalten. Im Anschluß an die vollständige Desacetylierung (IR) wurde Harz 12 mit einer Beladung [14] von 2,5 mmol/g für die Synthese von Heterocyclen wie auch von Peptiden verwendet. Die einzelnen Derivate wurden durch folgende Reagenzien und Reaktionsbedingungen aus der erfindungsgemäßen Verbindung 3 gewonnen.

Die folgende Auflistung stellt eine Vervollständigung der Abbildung 2 dar:

a) 2 M NaOH; Triethylamin, DMF. b) Ac_2O , Pyridin. c) NaNO_2 , HOAc, Wasser. d) CH_2O , NaCNBH_3 . e) MeJ. HCl, Wasser. f) 4-Chloropyridinium chlorid, Diisopropylethylamin (DIPEA), DMF, 220 °C, 10 min, Mikrowellenbestrahlung. g) 4-(4-Acetoxymethyl-3-methoxy-phenoxy) butansäure (10), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), DIPEA, DMF (2x). h) NaOMe, MeOH.

III. Synthese von Pyrazolcarbonsäuren und Peptiden auf Linkerfunktionalisiertem ULTRA-Harz 12:

Die Pyrazolcarbonsäure 14 wurde an 12 unter Verwendung einer unmodifizierten Vorschrift [13] dargestellt, die ursprünglich für Wang-Polystyrol entwickelt wurde (Abbildung 3). Nach drei Stufen, die mittels IR verfolgt wurden, wurden ausgehend von 5 mg des ULTRA-Harzes 3 8,8 mg des Produktes 14 erhalten (80 % Reinheit des Rohproduktes, 65 % Ausbeute nach Chromatographie). Um Beschränkungen der Produktgröße zu ermitteln, wurden eine Reihe von Peptiden unterschiedlicher Länge auf dem ULTRA-Harz 12 synthetisiert. Peptide mit 7, 9, 13 und 19 Aminosäuren wurden auf einem Syntheseroboter unter Verwendung Fmoc-geschützter Aminosäuren und Aktivierung mit Carbodiimid-

Hydroxybenzotriazol hergestellt, ohne dass Fehlsequenzen detektiert werden konnten. Die bemerkenswerte Ökonomie des ULTRA-Harzes wird in diesem Beispiel dadurch verdeutlicht, dass 3,4 mg des Ausgangsharzes **4** für die Synthese von 42 mg Harz mit vollständig geschütztem Tridecapeptid genügten. Das Rohprodukt wurde durch Etherfällung in exzellenter Reinheit und Ausbeute (90 % Reinheit des Rohproduktes, 78 % , 13,1 mg, nach präoperativer HPLC) erhalten.

Im einzelnen wurden folgende Reagenzien und Reaktionsbedingungen bei der Synthese von Pyrazolsäuren und Peptiden auf dem Linkerfunktionalisierten ULTRA-Harz **12** verwendet:

a) Diketen, *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP)[12]. b) 1. 3 Äquiv. 4-Trifluormethylbenzaldehyd, DIPEA, *N*-Methylpyrrolidin-2-on (NMP), 16 h. 2. 3 Äquiv. 4-Methylphenylhydrazinium hydrochlorid. 3. DCM / HOAc, 30 min. 4. TFA / Wasser 95:5. c) Fmoc-Gly-OH, 2-Mesitylensulfonyl-3-nitro-1H-1,2,4-triazol (MSNT), *N*-Methylimidazol, DCM, 2x 2h. d) 1. Aminosäure-Kupplung: Fmoc-AA-OH, *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), DMF. 2. Entschützung der Amine: 20 % Piperidin, DMF. 3. TFA, Wasser (5 %), Triisopropylsilan (2.5 %), Ethandithiol (2.5 %).

Die synthetisierten Verbindungen **14** bzw. **16** konnten wie folgt charakterisiert werden:

14: $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.36(s, 3H, PhMe), 2.52(s, 3 H, 5-Me), 7.25 (dd, 4H, 1-Ph), 7.60, 7.78(2 d, 4H, 3-Ph). Berechnet ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$): 360.33 Da, Gefunden (ESI-MS, pos. Modus): 361.0 m/z; (ESI-MS, neg. mode) 359.0 m/z.

16: Berechnet ($\text{C}_{60}\text{H}_{87}\text{N}_{19}\text{O}_{20}\text{S}_1$): 1425.61 Da, Gefunden (ESI-MS, pos. Modus): 1426.6 m/z.

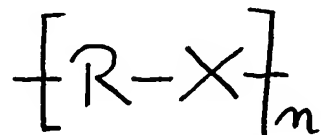
Literaturangaben und Bemerkungen

- [1] a) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2151; b) F. Zaragoza Dörwald, *Solid-Phase Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **2000**; c) D. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 333-360, 403-457.
- [2] a) *Combinatorial chemistry - Synthesis, analysis, screening*, (Hrsg.: G. Jung) Wiley-VCH, Weinheim **1999**; b) *Combinatorial peptide and nonpeptide libraries*, (Hrsg.: G. Jung) VCH, Weinheim **1996**.
- [3] a) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. M. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, *23*, 3815-4195; b) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670-701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650-679; c) J. Rademann, J. Smerdka, G. Jung, P. Grosche, D. Schmid, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 390-393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 381-385; d) J. Rademann, W. Kraas, B. Dörner, *Nachrichten Chem.* **2000**, *48*, 280-283; e) S. Weik, G. Nicholson, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1489-1492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1436-1439; f) G. Sorg, A. Mengel, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4532-4535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4395-4397.
- [4] D. C. Sherrington, *Chem. Commun.* **1998**, 2275-2286.
- [5] W. Rapp, L. Zhang, R. Häbisch, E. Bayer, in *Peptides 1988, Proc. Eur. Pept. Symp.*, Hrsg.: G. Jung, E. Bayer, Walter de Gruyter, Berlin **1989**, pp. 199-201.
- [6] a) M. Meldal, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3077-3080; b) J. Rademann, M. Meldal, K. Bock, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1218-1225; c) J. Rademann, M. Groetli, M. Meldal, K. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5459-5465; d) T. Groth, M. Grøtli, L. P. Miranda, W. D. Lubell, M. Meldal, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4258-4264.

- [7] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1991**, *107*, 285-307; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 214-234.
- [8] Konventionelle Harze besitzen Beladungen zwischen 0.2 und 1 mmol g⁻¹. Durch die Synthese von Dendrimeren oder durch Pfropfpolymerisation kann die Beladung erhöht werden: V. Swali, N. J. Wells, G. J. Langley, M. Bradley, *J. Org. Chem.* **1997**, *63*, 4902-4903; C. W. Lindsey, J. C. Hodges, D. M. Leonard, G. F. Filzen, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 550-559.
- [9] J. Rademann, M. Barth, R. Brock, H.-J. Egelhaaf, G. Jung, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3884-3889.
- [10] Verzweigtes PEI wird als Prozesschemikalie in der Papierindustrie verwendet und durch die kationische Polymerisation von Aziridin in kt-Mengen hergestellt. Verzweigtes Polyethylenimin wurden für Ionenaustausch und für Enzymeimmobilisierung quervernetzt: a) Shepperd *J. Chem. Soc.* **1957**, 86- . b) G. Manecke, S. Heydolph, *Makromol. Chem.* **1981**, *182*, 2641-2657.
- [11] Die Stabilität des Harzes wurde unter stark basischen (10 % NaOH) und stark sauren Reaktionsbedingungen (37 % HCl) sowie bei 220 °C (DMF, Mikrowellenbestrahlung) untersucht ohne eine Modifikation der Harzstruktur und -morphologie zu beobachten.
- [12] Die Quellvolumina wurden durch eine Kompression von gequollenen Harzproben in einer 5 mL Spritze mit einem Gewicht von 2 kg ermittelt, indem das Harzvolumen nach dem Einwirkung des Druck gemessen wird.
- [13] P. Grosche, A. Hölzel, T. B. Walk, A. W. Trautwein, G. Jung, *Synthesis* **1999**, 1961-1970.
- [14] Die Beladung von Hydroxyharzen wurde durch die Anknüpfung von Fmoc-Gly-OH unter Anwendung der in Ref. 14 beschriebenen Methode, gefolgt von der Fmoc-Abspaltung und spektrophotometrischen Bestimmung bei 267, 289 und 301 nm.

Ansprüche

1. Polymerverbindung aufgebaut aus linearen Polymerketten mit der allgemeinen Formel



worin R eine Kohlenwasserstoffgruppe bedeutet und X eine mindestens ein Heteroatom aufweisende Gruppe bedeutet, wobei die linearen Polymerketten über Verknüpfungsgruppen miteinander vernetzt sind.

2. Polymerverbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein, im wesentlichen unlösliches, quellbares Harz ist.
3. Polymerverbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verknüpfungsgruppen die linearen Polymerketten über deren Heteroatome vernetzen.
4. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß nur ein Teil, vorzugsweise weniger als 15 %, insbesondere ca. 12 %, der Heteroatome mit Verknüpfungsgruppen verbunden ist und der Großteil weiteren Derivatisierungen zugänglich ist.
5. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Alkylgruppe, vorzugsweise

eine C_1-C_6 -Alkylgruppe, insbesondere eine lineare Alkylgruppe, bedeutet.

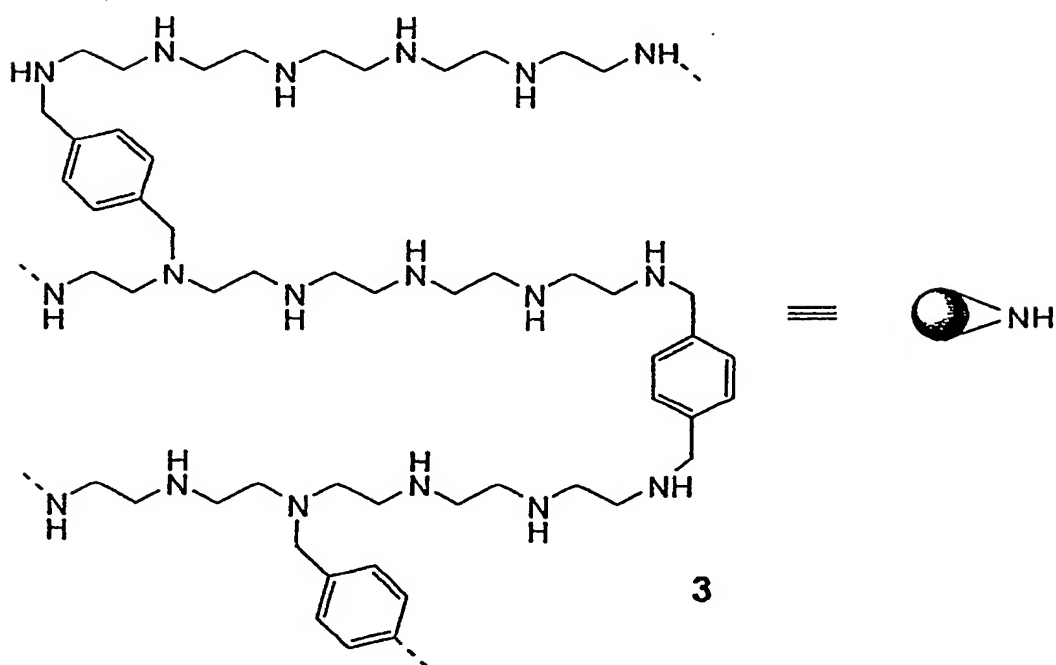
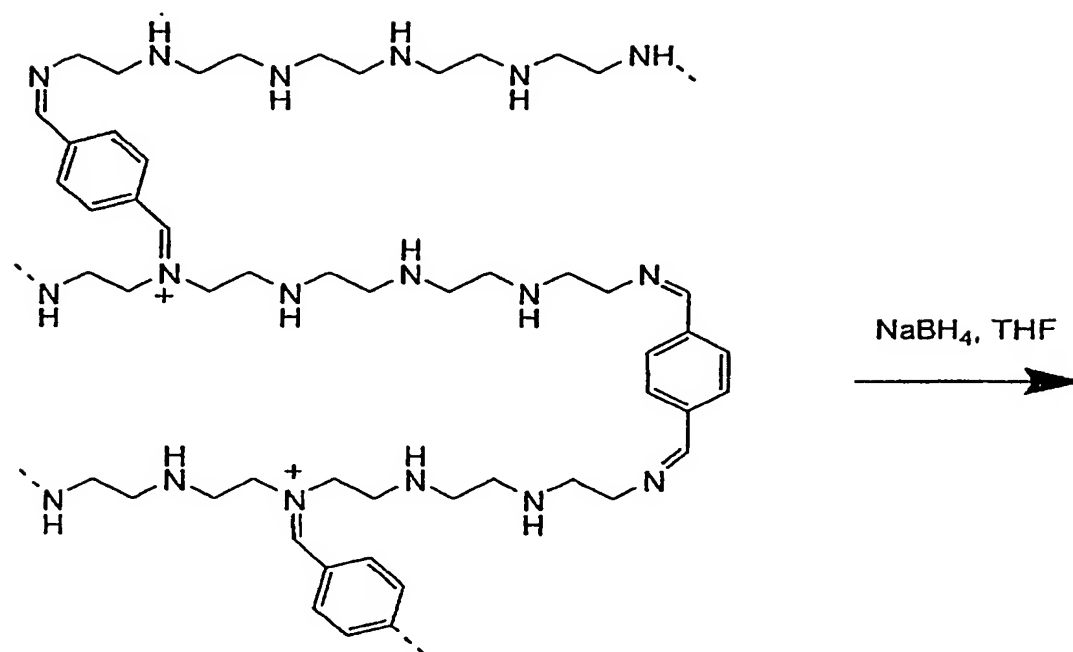
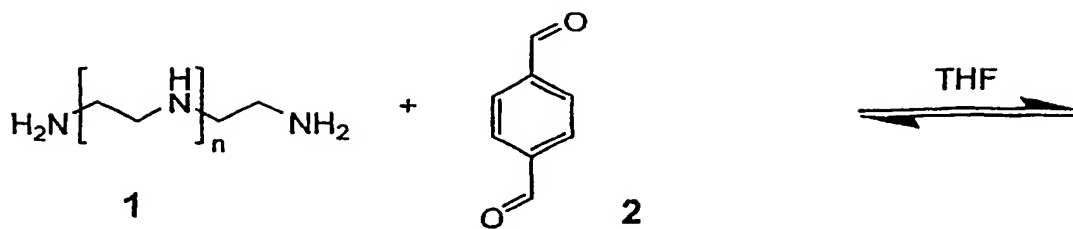
6. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Ethylengruppe bedeutet.
7. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus NH, $N-R^1$, $CH-NH_2$, $CH-OH$, $CH-R^2-OH$, insbesondere NH, worin R^1 und R^2 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und Benzyl.
8. Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $N^+-R^1R^2$, O, S, $CH-R^2-NH_2$, $CH-SH$, $CH-R^2-SH$.
9. Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 eine C_1-C_6 -Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methylengruppe, bedeutet.
10. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerketten Polyethylenimin-Ketten sind.
11. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Verknüpfungsgruppen aus mindestens einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyaldehyden, aktivierten Polycarbonsäuren, Isocyanaten, Isothiocyanaten, Dihalogeniden, Epoxiden, Ketenen und Epichlorhydrin, hervorgehen.

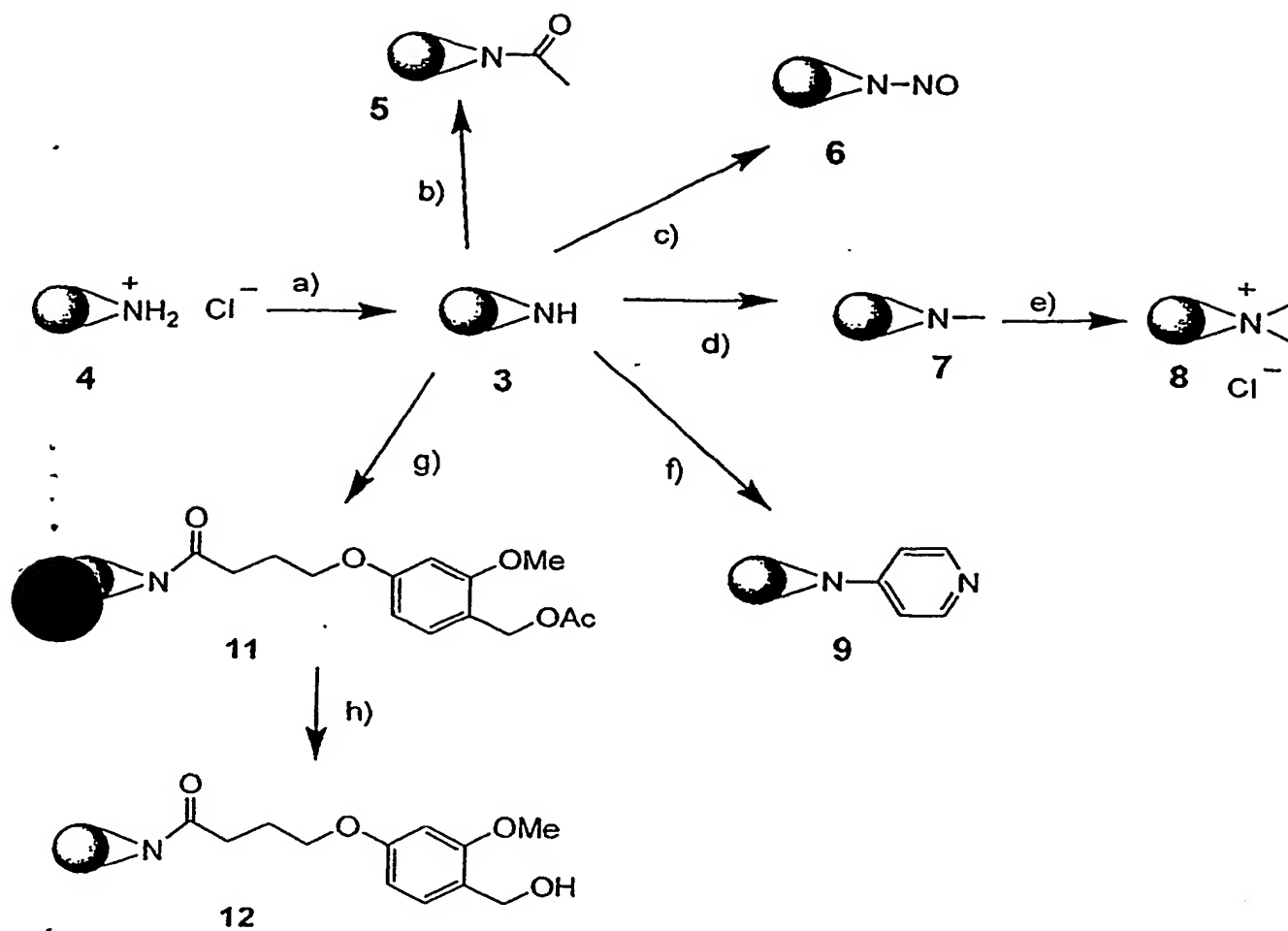
12. Polymerverbindung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Verknüpfungsgruppen aus mindestens einem Polyaldehyd, vorzugsweise aus einem, aromatischen Polyaldehyd, hervorgehen.
13. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Verknüpfungsgruppen aus einem Dialdehyd, vorzugsweise aus einem aromatischen Dialdehyd, insbesondere aus Terephthalsäuredialdehyd hervorgehen.
14. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus linearem, mit Terephthalsäuredialdehyd vernetztem, Polyethylenimin aufgebaut ist.
15. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Beladung mit Aminofunktionalitäten von ca. 10 bis ca. 25 mmol/g, vorzugsweise ca. 15 mmol/g, aufweist.
16. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Harz-Mikropellets vorliegt.
17. Verwendung einer Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Festphasensynthese.
18. Verwendung nach Anspruch 17 zur Synthese von Peptiden und Proteinen.
19. Verwendung nach Anspruch 17 zur Synthese von Heterocyclen.

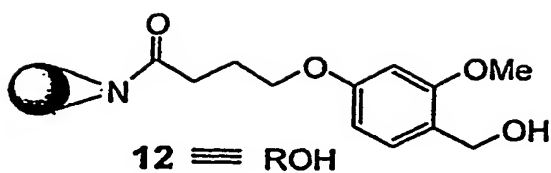
20. Verwendung einer Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur polymerunterstützten Synthese in Lösung.
21. Verwendung nach Anspruch 20 zur Herstellung polymerer Reagenzien.
22. Verwendung nach Anspruch 20 zur Herstellung eines Ionenaustauschers.
23. Verwendung einer Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Immobilisierung von Enzymen.
24. Verwendung einer Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 als Träger von pharmakologischen Wirkstoffen.
25. Verfahren zur Festphasensynthese, dadurch gekennzeichnet, daß eine Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 mit einem geeigneten Linker versehen wird und anschließend an diesem Linker die zu synthetisierende Verbindung schrittweise aufgebaut wird.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine neue Polymerverbindung, deren Verwendung sowie ein Verfahren zur Festphasensynthese unter Verwendung einer erfindungsgemäßen Polymerverbindung. Die erfindungsgemäße Polymerverbindung ist aufgebaut aus linearen Polymerketten mit der allgemeinen Formel $\{R-X\}_n$, worin R eine Kohlenwasserstoffgruppe bedeutet und X eine, mindestens ein Heteroatom aufweisende Gruppe bedeutet, wobei die linearen Polymerketten über Verknüpfungsgruppen miteinander vernetzt sind.



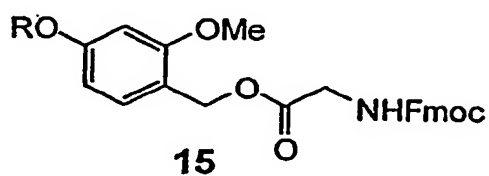
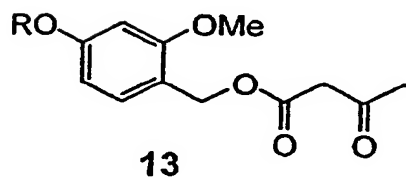




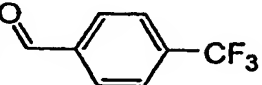
c)

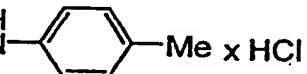
Fmoc-Gly-OH, MSNT,
N-methyl-imidazol, DCM, 2x 2h.^[13]

a)
Diketen, DMAP^[12]



b)

1. 3 äquiv. 
DIPEA, NMP, 16 h rt.

2. 3 äquiv.  x HCl

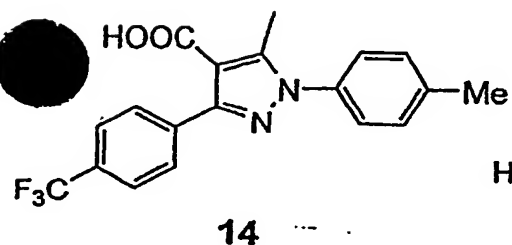
3. DCM/HOAc 30 min

4. TFA/Wasser 95:1.

d)

1. Fmoc-AA-OH, DIC,
HOBt, DMF.
2. 20 % Piperidin, DMF.

3. TFA, Wasser (5 %),
Triisopropylsilan (2.5 %),
Ethandithiol (2.5 %).



WEIHNACHTSTAG **16**

H-Trp-Asp-Ile-His-Asn-Ala-Cys-His-Thr-Ser-Thr-Ala-Gly-OH